

# Public Health Genomics : translation of genomic research on smoking behaviour into evidence synthesis and guidelines for public health

Citation for published version (APA):

de Viron, S. (2013). *Public Health Genomics : translation of genomic research on smoking behaviour into evidence synthesis and guidelines for public health*. [Doctoral Thesis, Maastricht University]. Maastricht University. <https://doi.org/10.26481/dis.20131206sv>

## Document status and date:

Published: 01/01/2013

## DOI:

[10.26481/dis.20131206sv](https://doi.org/10.26481/dis.20131206sv)

## Document Version:

Publisher's PDF, also known as Version of record

## Please check the document version of this publication:

- A submitted manuscript is the version of the article upon submission and before peer-review. There can be important differences between the submitted version and the official published version of record. People interested in the research are advised to contact the author for the final version of the publication, or visit the DOI to the publisher's website.
- The final author version and the galley proof are versions of the publication after peer review.
- The final published version features the final layout of the paper including the volume, issue and page numbers.

[Link to publication](#)

## General rights

Copyright and moral rights for the publications made accessible in the public portal are retained by the authors and/or other copyright owners and it is a condition of accessing publications that users recognise and abide by the legal requirements associated with these rights.

- Users may download and print one copy of any publication from the public portal for the purpose of private study or research.
- You may not further distribute the material or use it for any profit-making activity or commercial gain
- You may freely distribute the URL identifying the publication in the public portal.

If the publication is distributed under the terms of Article 25fa of the Dutch Copyright Act, indicated by the "Taverne" license above, please follow below link for the End User Agreement:

[www.umlib.nl/taverne-license](http://www.umlib.nl/taverne-license)

## Take down policy

If you believe that this document breaches copyright please contact us at:

[repository@maastrichtuniversity.nl](mailto:repository@maastrichtuniversity.nl)

providing details and we will investigate your claim.

Download date: 04 May. 2023

## SUMMARY

---

### INTRODUCTION

Public Health Genomics (PHG) is the field of translating genome-based information and technologies into policies and healthcare. Among its many tasks, PHG provides also new insights in the prevention and the treatment of complex disorders and traits such as smoking. Despite the widespread knowledge of consequences of smoking, smoking still remains a major public health problem worldwide. Genomic factors and their interactions with environmental factors seem to be part of the causal mechanisms leading to smoking addiction and influencing smoking cessation. This is why, by improving the translation from bench to bedside and even beyond healthcare, PHG is a very innovative approach for tackling smoking in a most holistic way leading to targeted and personalised interventions.

Two broad groups of genes influence smoking initiation, addiction, cessation, and smoking related disorders. The first one includes genes influencing nicotine metabolism, such as *CYP2A6*. Those genes are enzymes responsible for the metabolism of nicotine into cotinine. The second group of genes consists of four different neurotransmitters (serotonin, mu-opioid, gamma-aminobutyric acid, and dopamine) influencing the reward.

The main objective of the present thesis is to demonstrate that the use of genome-based information, which goes beyond the influence of single or combined genes, is essential for further improvement in preventing and treating smoking. This thesis meets the challenge to use genome-based information arising from basic science in order to improve public health. The first aim of the present thesis was to provide research on how to improve healthcare for smokers (**Chapter 2**, **Chapter 3** and **Chapter 4**). The second aim was to enhance the communication on the evidence of genomic risks about smoking to the population (**Chapter 5**, **Chapter 6** and **Chapter 7**).

### IMPROVING HEALTHCARE FOR SMOKERS

**Chapter 2** provides a literature review of the genetic predictors for smoking initiation and smoking cessation. Two main classes of genes influence smoking initiation and cessation (i) genes influencing the cascade theory of reward and (ii) genes influencing nicotine metabolism. Those genes were also reported to interact with intervention during smoking cessation. Moreover, 'omics' factors are also suggested to influence smoking initiation and cessation even if to date, few studies did such research.

The environmental and genomic factors as well as interventions influencing smoking cessation were reviewed and visually displayed through the development of a working model described in **Chapter 3**. Smoking cessation was dynamically influenced by a broad range of factors and interventions. This includes genomic, smoking behaviour, demographic, socioeconomic status, health, psychological, biological, and social factors. Interventions were classified in three levels of target being individual, neighbourhood and society level.

The genetic similarities between disorders associated with tobacco use disorder are reported in **Chapter 4**. Based on a literature review and data-mining, 32 genes and 14 disorders met our inclusion criteria. Disorders included an extensive range of categories such as addictions, mental disorders, cardiovascular disorders, and cancer. Genetic similarities were observed between two main clusters of disorders. The first one included mostly disorders that are side effects of smoking (e.g. vascular disorder and oesophageal cancer). The second one targeted coexisting disorders of smoking (e.g. alcoholism and depressive disorder).

#### ENHANCING THE COMMUNICATION OF GENOMIC RISKS ABOUT SMOKING IN THE GENERAL POPULATION

**Chapter 5** provides a systematic review and a meta-analysis describing the impact of genetic notification on smoking cessation. Eight papers, assessing the impact of cancer genetic risk communication, were included in the review. In short-term follow-up (less than 6 months), the pooled-analysis suggested an improvement of smoking cessation in people receiving genetic notification in comparison to controls (relative risk ratio = 1.55, 95% confidence interval 1.09-2.21).

**Chapter 6** describes the availability of genetic information about smoking in three different social media (YouTube, Facebook, and Twitter). Over 31, 0 and 84 posts were retrieved from, respectively, YouTube, Facebook and Twitter. Most posts referred to scientific publications and focused on smoking addiction and smoking related disorders. Improving access to such information might improve the health and the genomic literacy of the population and, therefore enhance smoking prevention and cessation.

**Chapter 7** reports the Internet tools used and the factors explaining the search of information about health, smoking and genetics on the Internet. Out of the 2,171 students that answered the full questionnaire, 1,937 searched for information about at least health, smoking or genetics on Internet tools. The two mostly used Internet tools were web-search engine and Forum. The other factors explaining the search of information about health, smoking or genetics were gender, student's housing, smoking status and the use of social media in univariate analyses; and monthly budget, nationality and the faculty of study in multivariate analyses. Due to the important search of such information on Internet tools, further research should assess and monitor the quality of the information displayed.

## CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

**Chapter 8** summarises the main findings and the implications for public health practice and future research of the present thesis for the two main parts of the study (i) improving healthcare for smokers and (ii) enhancing the communication of genomic risks about smoking in the general population. Results of our research indicated an important need (a) to include both environmental and genomic factors associated to smoking, (b) to better understand the biological mechanisms leading to smoking and smoking related disorders to improve healthcare for smokers by targeted interventions, and (c) to develop methods and communication strategies that may enhance the translation of genome-based information on smoking to the general population. Two different types of communication were developed, the use of genetic notification to boost smoking cessation and the use of Internet tools and social media to improve the genomic literacy of the population. Genetic notification is, to date, mainly studied with one single gene variant. In the future, multiple genetic variants and most importantly epigenomic markers and exposomics might be used to be closer to the reality and to enhance long-term impact of the notification. The Internet and social media, as tools for information displaying, sharing and gathering, will become an increasingly important place to improve the health and the genomic literacy of the population. Therefore, there is a need to monitor the displayed health information and to develop methods that may increase the translation of results from basic science to the general population.

## SAMENVATTING

---

### INTRODUCTIE

'Public Health Genomics' (PHG) is de manier om genomische informatie en technologieën in het beleid en de gezondheidszorg te vertalen. Onder haar vele taken biedt PHG ook nieuwe inzichten in de preventie en behandeling van complexe aandoeningen en verslavingen zoals roken. Ondanks de wereldwijde kennis van de gevolgen van roken blijft roken een belangrijk probleem voor de wereldwijde volksgezondheid. Genomische factoren en hun interacties met omgevingsfactoren lijken een deel te zijn van de causale mechanismen die tot een rookverslaving leiden en die de efficiëntie van het stoppen met roken beïnvloeden. Dit is de reden waarom - met een verbeterde toepassing van praktische en theoretische concepten bij patiënten en zelfs buiten gezondheidszorg - PHG een zeer innovatieve benadering is voor de aanpak van roken op een zeer holistische wijze die tot gerichte en gepersonaliseerde interventies kan leiden.

Twee grote groepen van genen beïnvloeden het starten met roken, de verslaving, het stoppen en aan roken gerelateerde aandoeningen. De eerste groep bevat genen die het metabolisme van de nicotine beïnvloeden zoals *CYP2A6*. Deze genen zijn enzymen die verantwoordelijk zijn voor het metabolisme van de nicotine in cotinine. De tweede groep genen bestaat uit vier verschillende neurotransmitters (serotonine, mu-opioid, gamma-aminoboterzuur en dopamine) die de 'beloning' van het roken beïnvloeden.

Deze thesis stelt tot doel de op de genoom-gebaseerde informatie uit de fundamentele wetenschap te gebruiken ter verbetering van de volksgezondheid. De eerste doelstelling van dit proefschrift was het genomische onderzoek te gebruiken om te bezien hoe de gezondheidszorg voor rokers verbeterd kan worden (**Hoofdstuk 2**, **Hoofdstuk 3** en **Hoofdstuk 4**). De tweede doelstelling was de communicatie met de bevolking over het bewijs van genomische risico's bij roken te verbeteren (**Hoofdstuk 5**, **Hoofdstuk 6** en **Hoofdstuk 7**).

### IMPROVING HEALTHCARE FOR SMOKERS

**Hoofdstuk 2** betreft een literatuuroverzicht van de genetische voorspellers die een rol bij het starten en stoppen met roken spelen. Twee belangrijke klassen van genen beïnvloeden het starten en stoppen met roken: (i) genen die de cascade van de beloning beïnvloeden en (ii) genen die betrokken zijn bij het nicotinemetabolisme. Deze genen werden ook gerapporteerd als betrokken zijnde bij de interacties die het stoppen met roken beïnvloeden. Bovendien worden 'omics'-factoren er ook van

verdacht het starten en het stoppen met roken te beïnvloeden, hoewel tot nog toe weinig studies een dergelijk onderzoek uitvoerden.

De milieu- en genomische factoren evenals de interventies die het stoppen met roken beïnvloeden werden beoordeeld en visueel weergegeven in een werkmodel. Dit wordt in **Hoofdstuk 3** beschreven. Stoppen met roken is via een breed scala aan factoren en interventies dynamisch te beïnvloeden. Deze omvatten genomica, rookgedrag, demografie, sociaaleconomische status, gezondheid en psychologische-, biologische - en sociale factoren. De interventies werden in drie doelgroepen ingedeeld: het individuele-, het buurt- en het maatschappelijke niveau.

De genetische overeenkomsten tussen de verschillende aandoeningen die met tabaksmisbruik worden geassocieerd worden in **Hoofdstuk 4** beschreven. Op basis van een literatuurstudie en data-extractie voldeden 32 genen en 14 aandoeningen aan onze inclusiecriteria. De betreffende aandoeningen omvatten een breed scala aan categorieën zoals verslaving, psychische stoornissen, hart- en vaatziekten en kanker. Genetische overeenkomsten werden bij twee belangrijke clusters van aandoeningen gevonden. De eerste cluster betrof voornamelijk aandoeningen die een bijwerking van roken zijn (bv. vasculaire aandoeningen en slokdarmkanker). De tweede cluster was op de coëxisterende aandoeningen van roken gericht (bv. alcoholisme en depressieve stoornis).

#### VERBETERING VAN DE COMMUNICATIE OVER GENOMISCHE RISICO'S VAN ROKEN IN DE ALGEMENE BEVOLKING

**Hoofdstuk 5** betreft een systematisch overzicht en een meta-analyse die de invloed van genetische kennisgeving op het stoppen met roken beschrijven. In het overzicht werden acht artikelen over de impact van communicatie over het genetische risico op kanker opgenomen. In een korte termijn follow-up (minder dan zes maanden) constateerde de pool-analyse een verbeterd resultaat ten aanzien van het stoppen met roken bij de mensen met een genetische kennisgeving in vergelijking tot de controlegroep (relatieve risico ratio = 1,55, 95% betrouwbaarheidsinterval 1,09-2,21).

**Hoofdstuk 6** beschrijft de beschikbaarheid van genetische informatie over roken in drie verschillende sociale media (YouTube, Facebook en Twitter). Bovendien 31, 0 en 84 berichten werden respectievelijk uit YouTube, Facebook en Twitter opgehaald. De meeste berichten refereerden aan wetenschappelijke publicaties en waren op rookverslaving en aan roken gerelateerde aandoeningen gericht. Een verbeterde toegankelijkheid tot dergelijke informatie kan de gezondheid en de 'genomische' geletterdheid van de bevolking verbeteren. Dit kan rookpreventie bevorderen en de resultaten bij het stoppen met roken verbeteren.

**Hoofdstuk 7** beschrijft de middelen die via het Internet gebruikt zijn en de verklarende factoren voor het zoeken van informatie over gezondheid, roken en genetica op het Internet. Van de 2.171 studenten die de volledige vragenlijst beantwoord hebben zochten ten minste 1.937 studenten naar informatie over gezondheid, roken of genetica op het Internet. De twee meest gebruikte Internet tools waren

web-zoekmachines en Fora. De andere factoren die het zoeken naar informatie over gezondheid, roken of genetica verklaarden waren het geslacht, de huisvesting van de student, de rookstatus en het gebruik van sociale media in de univariate analyses en het maandelijkse budget, de nationaliteit en de studiefaculteit in de multivariate analyses. Vanwege het belang van de zoektocht naar dergelijke informatie op Internet zou verder onderzoek deze informatie moeten beoordelen en de kwaliteit van de getoonde informatie moeten bewaken.

## CONCLUSIONS AND PERSPECTIVES

**Hoofdstuk 8** is een samenvatting van de belangrijkste bevindingen, de implicaties voor de volksgezondheidspraktijk en het gewenste vervolgonderzoek voor de twee belangrijkste onderdelen van het onderzoek: (i) de verbetering van de gezondheidszorg voor rokers en (ii) het verbeteren van de communicatie over genomische risico's van roken in de algemene populatie. De resultaten van ons onderzoek wezen op een belangrijke behoefte (a) om zowel milieu- als genomische factoren die met roken verband houden te betrekken, (b) een beter inzicht te hebben in de biologische mechanismen die leiden tot roken en aan roken gerelateerde aandoeningen om de gezondheidszorg voor rokers door gerichte interventies te verbeteren en (c) om methoden en communicatiestrategieën te ontwikkelen die de genoom-gebaseerde informatie over roken naar de algemene bevolking kunnen vertalen. Twee verschillende vormen van communicatie werden ontwikkeld; het gebruik van genomische kennisgeving bij het stoppen met roken en het gebruik van Internet tools en sociale media om de genomische geletterdheid van de bevolking stimuleren. Genetische kennisgeving is tot op heden vooral bij een enkel gen variant bestudeerd. In de toekomst zouden verschillende genetische varianten alsook epigenomische markers en exposomics kunnen worden bestudeerd om een completer beeld te krijgen en om de langetermijneffecten van roken op een zo efficiënt mogelijk manier te verminderen. Het Internet en de sociale media als instrumenten voor het weergeven, delen en verzamelen van informatie zullen steeds belangrijker worden om de gezondheid en de genomische geletterdheid van de bevolking te verbeteren. Daarom bestaat de behoefte om de weergegeven informatie over gezondheid te monitoren en methoden te ontwikkelen die resulteren in een heldere en begrijpelijke vertaling van fundamentele wetenschappelijke resultaten naar de algemene bevolking

## RÉSUMÉ

---

### INTRODUCTION

La Santé Publique Génomique (PHG) a pour objectif de traduire les informations et technologies basées sur la génomique en pratique clinique et politiques de santé. Parmi ses multiples tâches, la PHG propose un nouveau regard sur la prévention et le traitement de maladies complexes telles que l'addiction au tabac. Malgré l'importante connaissance des conséquences du tabac sur la santé, l'addiction au tabac reste un problème majeur de santé publique. Les facteurs génomiques ainsi que les interactions avec les facteurs environnementaux semblent faire partie du mécanisme causal menant à l'addiction au tabac et influençant l'arrêt du tabac. C'est pourquoi, en améliorant la traduction de la recherche, du laboratoire au chevet du patient et même au-delà de la pratique clinique, la PHG aborde le problème de la consommation de tabac de manière innovante et holistique menant à des interventions plus ciblées et personnalisées.

Deux grands groupes de gènes influencent l'initiation, l'addiction, l'arrêt du tabac ainsi que les maladies liées au tabac. Le premier groupe inclut les gènes influençant le métabolisme de la nicotine tels que *CYP2A6*. Ces gènes sont des enzymes responsables de la métabolisation de la nicotine en cotinine. Le second groupe de gènes contient quatre neurotransmetteurs (la sérotonine, les mu-opioid, les acides gamma-aminobutyriques et la dopamine) influençant le sentiment de récompense.

L'objectif principal de cette thèse est de démontrer que l'utilisation d'informations basées sur la génomique, allant au-delà de l'influence d'un seul ou d'une combinaison de gènes, est essentiel afin d'améliorer la prévention ainsi que l'arrêt du tabac. Cette thèse rencontre donc un défi, celui d'utiliser les informations basées sur la génomique résultant de la recherche scientifique de base afin d'améliorer la santé publique. Le premier objectif de cette thèse est, dans ce cadre, d'améliorer les soins de santé des fumeurs (**Chapitre 2, Chapitre 3 et Chapitre 4**). Le second objectif est d'accroître la communication à propos de l'évidence des risques génomiques concernant le tabac (**Chapitre 5, Chapitre 6 et Chapitre 7**).

### AMÉLIORER LES SOINS DE SANTÉ DES FUMEURS

Le **Chapitre 2** décrit, sur base d'une revue de la littérature, les prédicteurs génétiques de l'initiation et l'arrêt du tabac. Deux classes de gènes influencent principalement l'initiation et l'arrêt du tabac (i) les gènes influençant le sentiment de récompense et (ii) les gènes influençant le métabolisme de la nicotine. Ces gènes ont aussi présenté des interactions avec différentes interventions lors de l'arrêt du tabac. De plus, une influence des facteurs '-omique' est aussi suggérée lors de l'initiation



et l'arrêt du tabac même si, actuellement, peu d'études se sont penchées sur la question.

Les facteurs génomiques et environnementaux ainsi que les interventions influençant l'arrêt du tabac ont été examinés via une revue systématique de la littérature et présentés visuellement à l'aide d'un modèle de travail décrit au **Chapitre 3**. L'arrêt du tabac est dynamiquement influencé par une large gamme de facteurs et d'interventions. Ceci inclut les facteurs génomiques, démographiques, socio-économiques, psychologiques, biologiques, sociaux et de santé ainsi que les facteurs déterminant le comportement tabagique. Les interventions ont été classifiées en trois niveaux de cibles: le niveau individuel, du voisinage et de la société.

Les similarités génétiques entre les maladies associées à l'utilisation du tabac sont rapportées au **Chapitre 4**. Sur base d'une revue de la littérature et de data-mining, 32 gènes et 14 maladies ont rencontré nos critères d'inclusion. Les maladies se rapportent à une gamme étendue de catégories telles que les addictions, les maladies mentales, les maladies cardiovasculaires et le cancer. Principalement deux clusters de maladies présentent des similarités génétiques. Le premier inclut des maladies se présentant comme des effets secondaires de la consommation de tabac (p.ex. les maladies vasculaires et le cancer de l'oesophage). Le deuxième cible des maladies coexistantes au tabac (p.ex. l'alcoolisme et les maladies dépressives).

#### ACCROÎTRE LA COMMUNICATION À PROPOS DE L'ÉVIDENCE DES RISQUES GÉNOMIQUES CONCERNANT LE TABAC DANS LA POPULATION GÉNÉRALE

Le **Chapitre 5** présente une revue systématique de la littérature et une méta-analyse décrivant l'impact de la notification génétique sur l'arrêt du tabac. Huit publications évaluant l'impact de la communication de risques génétiques ont été incluses dans notre revue. La méta-analyse suggère une amélioration de l'arrêt du tabac à court terme (moins de 6 mois) chez les personnes recevant une information génétique en comparaison des contrôles (risque relatif = 1.55, Intervalle de confiance à 95% 1.09-2.21).

Le **Chapitre 6** décrit les informations disponibles à propos de la génétiques et du tabac dans trois média sociaux (YouTube, Facebook et Twitter). YouTube, Facebook et Twitter ont permis de sélectionner, respectivement, 31, 0 and 84 postes. La plupart des postes font référence à des publications scientifiques et se concentrent sur l'addiction au tabac et les maladies liées au tabac. Améliorer l'accès à de telles informations devrait permettre d'améliorer la santé ainsi que la connaissance en génomique de la population et, par conséquent, accroître la prévention ainsi que l'arrêt du tabac.

Le **Chapitre 7** présente les outils Internet et les facteurs expliquant la recherche d'informations sur la santé, le tabac et la génétique sur Internet. Parmi les 2.171 étudiants qui ont répondu entièrement au questionnaire, 1.937 ont, par le passé, cherché de l'information sur la santé, le tabac ou sur la génétique via des outils Internet. Les deux outils Internet les plus utilisés sont les moteurs de recherche et

les Forum. Les autres facteurs expliquant la recherche d'information sur la santé, le tabac ou la génétique sont le sexe, le type d'habitation, le statut tabagique et l'utilisation des média sociaux en analyses univariées; ainsi que le budget mensuel, la nationalité ainsi que la faculté d'étude en analyses multivariées. Compte tenue de l'importance de la recherche d'informations sur les outils Internet, davantage de recherches devraient évaluer et monitorer la qualité des informations disponibles.

## CONCLUSIONS ET PERSPECTIVES

Le **Chapitre 8** résume les principaux résultats de cette thèse ainsi que les implications pour la pratique en santé publique et les futures recherches concernant les deux parties principales de cette étude (i) améliorer les soins de santé des fumeurs et (ii) accroître la communication à propos de l'évidence des risques génomiques concernant le tabac dans la population générale. Les résultats de notre recherche indiquent un important besoin (a) d'inclure à la fois les facteurs environnementaux et les facteurs génomiques associés à la consommation de tabac, (b) d'améliorer la compréhension des mécanismes biologiques menant à la consommation de tabac et aux maladies liées au tabac afin d'améliorer les soins de santé des fumeurs à l'aide d'interventions ciblées et (c) de développer des méthodes ainsi que des stratégies de communication afin d'accroître la traduction des informations génomiques à propos du tabac dans la population générale. Deux différents types de communications ont été développés dans cette thèse, l'utilisation de notification génétique afin d'améliorer l'arrêt du tabac et l'utilisation d'outils Internet et de média sociaux pour accroître la connaissance en génomique de la population. La notification génétique est, actuellement, principalement étudiée à l'aide d'un seul variant génétique. Dans le futur, de multiples variants génétiques ainsi que des marqueurs épigénomiques et exposomiques devraient être utilisés afin d'être au plus proche de la réalité et donc d'améliorer l'impact à long terme de la notification. Internet et les media sociaux, en tant qu'outils d'information permettant de développer, partager et rassembler de l'information, représentent un espace important afin d'améliorer la santé et les connaissances en génétique de la population. Par conséquent, il y a un besoin de monitorer les informations de santé disponibles et de développer des méthodes permettant d'augmenter la traduction des résultats de la recherche scientifique de base pour la population générale.

